

提高生物材料骨应答磁场的生物学效应

<https://doi.org/10.12307/2021.066>

李若珍¹, 田亚平², 温宁¹

投稿日期: 2020-06-22

送审日期: 2020-06-30

采用日期: 2020-07-29

在线日期: 2020-11-04

中图分类号:

R459.9; R318.08; R454.1

文章编号:

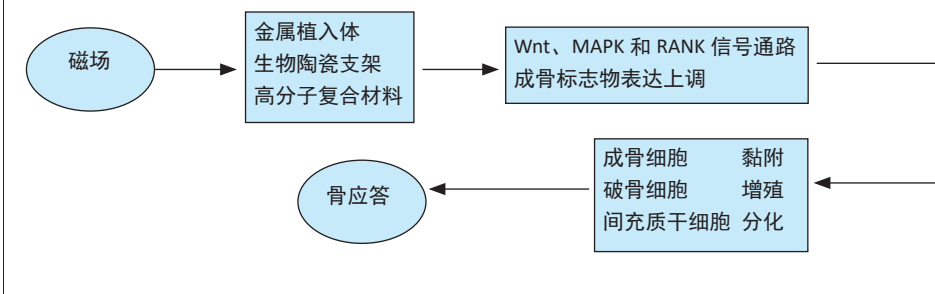
2095-4344(2021)28-04510-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△ 介绍磁场的生物学效应以及磁场用于提高生物材料骨应答的研究进展。



文题释义:

磁场: 常用磁场包括静磁场、脉冲电磁场、交变磁场和旋转磁场, 磁场可促进骨的再生和修复, 在骨科等领域应用广泛。

生物材料的骨应答: 良好的生物材料能提供利于细胞增殖和新骨长入的微环境。生物材料的骨应答可以通过优化材料的结构和性能来提高, 比如仿生骨组织结构、表面改性、加载生物活性物质等, 还可以通过施加外部物理刺激来提高, 比如磁场、电、超声和冲击波等。

摘要

背景: 骨组织再生不仅需要生物材料提供的支架结构还要依赖机体的自我修复能力, 但是由于年龄或生理病理等原因骨组织再生的能力会受到影响, 因此磁场作为骨组织修复的辅助治疗手段受到了关注。

目的: 介绍磁场的生物学效应, 以及磁场用于提高金属植入体、生物陶瓷支架和高分子复合材料骨应答的研究进展。

方法: 以“magnetic fields, magnetic nanoparticles, implant, bioceramic scaffold, calcium phosphate scaffolds, hydroxyapatite, polymer materials, bone growth, bone regeneration, osseointegration, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, mesenchymal stem cells, signaling pathways”为检索词, 在PubMed、EMBASE和EI数据库中检索2014至2020年的英文文献, 最终纳入52篇文献进行归纳总结。

结果与结论: ①磁场能够调控成骨细胞、破骨细胞、间充质干细胞等骨组织细胞的增殖与分化, 发挥成骨诱导的功能; ②磁场促进体内成骨的生物学效应主要与Wnt、MAPK和RANK等信号通路有关, 磁场通过调节这些通路上成骨标志物的表达影响骨代谢; ③磁场能提高金属植入体、生物陶瓷支架和高分子复合材料的骨应答, 磁场和生物材料的联合应用能促进骨的再生和修复; ④磁场促进成骨的最佳参数范围还没有统一的标准, 在临床应用时应谨慎选择磁场参数。另外, 磁场诱导成骨的作用机制也有多种说法, 仍需进一步深入研究。

关键词: 骨; 材料; 磁场; 磁性纳米粒子; 金属植入体; 生物陶瓷支架; 高分子复合材料; 成骨细胞; 破骨细胞; 综述

Biological effect of magnetic fields to promote bone responses to biomaterials

Li Ruozhen¹, Tian Yaping², Wen Ning¹

¹Department of Stomatology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Core Laboratory of Translational Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Li Ruozhen, Doctoral candidate, Attending physician, Department of Stomatology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wen Ning, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Department of Stomatology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Tian Yaping, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Core Laboratory of Translational Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract

BACKGROUND: The regeneration of bone tissue not only needs biomaterials, but also depends on the self-healing ability of the body. However, due to age-related physiological and pathological changes, the regeneration ability of bone tissue will be weakened. Therefore, magnetic field as an auxiliary treatment has been concerned.

¹解放军总医院第一医学中心口腔科, 北京市 100853; ²解放军总医院转化医学中心, 北京市 100853

第一作者: 李若珍, 女, 1985年生, 黑龙江省哈尔滨市人, 汉族, 解放军总医院在读博士, 主治医师, 主要从事口腔修复材料研究。

通讯作者: 温宁, 主任医师, 教授, 博士生导师, 解放军总医院第一医学中心口腔科, 北京市 100853

通讯作者: 田亚平, 主任医师, 教授, 博士生导师, 解放军总医院转化医学中心, 北京市 100853

<https://orcid.org/0000-0002-6815-9232> (李若珍)

基金资助: 国家自然科学基金(51972339), 项目名称: 羟基磷灰石增强水凝胶联合干细胞来源外泌体修复骨缺损的效果评价及机制研究, 项目负责人: 温宁

引用本文: 李若珍, 田亚平, 温宁. 提高生物材料骨应答磁场的生物学效应 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(28):4510-4515.



OBJECTIVE: To introduce the biological effect of magnetic field and the progress of magnetic field used to promote the bone responses to metal implants, bioceramic scaffolds and polymer composites.

METHODS: The English literature search was performed in PubMed, EMBASE and EI databases from 2014 to 2020. The keywords were “magnetic fields, magnetic nanoparticles, implant, bioceramic scaffold, calcium phosphate scaffolds, hydroxyapatite, polymer materials, bone growth, bone regeneration, osseointegration, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, mesenchymal stem cells, signaling pathways”. Totally 52 articles were finally selected for analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Magnetic field can regulate the proliferation and differentiation of osteoblasts, osteoclasts and mesenchymal stem cells, playing the role of osteogenic induction. (2) Wnt, RANK, MAPK and other signaling pathways play critical roles in magnetic field-mediated osteogenesis. Magnetic field affects bone metabolism by regulating the expression of osteogenic markers on these pathways. (3) Magnetic field can promote bone responses to implants, bioceramic scaffolds, and polymer materials. Thus, the combination of magnetic field and these biomaterials can improve bone regeneration and repair. (4) The best conditions for magnetic field to promote osteogenesis is not confirmed, and the magnetic field parameters should be carefully chosen in clinical practice. In addition, there are many theories about the mechanism of magnetic field-induced bone formation, and the detailed mechanism requires to be further studied.

Key words: bone; materials; magnetic field; magnetic nanoparticles; metal implants; bioceramic scaffolds; polymer composites; osteoblasts; osteoclasts; review

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 51972339 (to WN)

How to cite this article: LI RZ, TIAN YP, WEN N. Biological effect of magnetic fields to promote bone responses to biomaterials. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(28):4510-4515.

0 引言 Introduction

生物材料对骨再生有重要作用，已被广泛应用于骨科和牙科，目前用于骨组织修复与替代的生物材料主要有金属植入体、生物陶瓷支架和高分子复合材料。用于替代组织的假体或种植体主要是永久性植入体，需要在患者体内长期存留并且行使功能，而用于修复骨缺损的生物材料多数是可吸收性支架材料，会逐渐被自身组织取代。骨组织再生不仅需要生物材料提供的支架结构，还要依赖机体的自我修复能力，但是由于年龄或生理病理等原因骨组织再生的能力会受到影响，因此物理刺激作为辅助性治疗手段受到了关注。其中，磁场作为一种外部可控的物理治疗手段能促进骨的再生和修复，已在骨科等领域被广泛应用^[1]。大量研究表明，磁场对细胞行为有显著影响，例如：装有磁性装置的种植体能促进成骨细胞的增殖和矿化^[2]。外部磁场与含有磁性纳米粒子的支架协同作用能诱导骨髓间充质干细胞定向迁移，并在特定区域增殖分化^[3]。磁场能够明显提高金属植入体、生物陶瓷支架和高分子复合材料的成骨效应，促进骨组织修复与再生。因此，该文主要介绍磁场的生物学效应及磁场用于提高生物材料骨应答的研究进展。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 以“magnetic fields, magnetic nanoparticles, implant, bioceramic scaffold, calcium phosphate scaffolds, hydroxyapatite, polymer materials, bone growth, bone regeneration, osseointegration, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, mesenchymal stem cells, signaling pathways”为检索词，在 PubMed、EMBASE 和 EI 数据库中检索 2014 至 2020 年的英文文献。检索文献类型为研究原著。

1.2 文献筛选

纳入标准: 与综述内容相关，近期发表或在权威杂志发表的文章。

排除标准: 重复、内容陈旧的文章。

1.3 资料提取 初始检索出 557 篇英文文献，最终纳入 52 篇文献进行综述，见图 1。

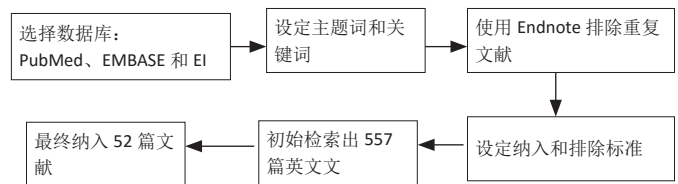


图 1 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 磁场和骨

2.1.1 常用磁场 自然界许多生物体都有感知磁场的能力，比如自然界的趋磁细菌在外界磁场作用下能定向运动，并且它体内形成的磁小体是一种天然生物来源的磁性纳米材料；在动物体内发现的磁感应蛋白可以在磁场中定位方向。人体也能感应到磁场并对磁场变化作出反应。外界磁场对生物体产生的影响与磁场的强度、频率等因素有关。磁场根据作用方式的不同分为静磁场、脉冲电磁场、交变磁场和旋转磁场，其中静磁场和脉冲电磁场在骨科治疗方面应用较多；根据频率大小分为低频磁场、中频磁场和高频磁场；根据强度大小分为超强磁场、强磁场、中等强度磁场及弱磁场。

2.1.2 磁场的细胞生物学效应 磁场可以调控间充质干细胞、成骨细胞和破骨细胞的增殖、分化与矿化^[4]，能诱导干细胞优先向成骨细胞分化^[5]。静磁场能调节干细胞的增殖、迁移和分化，使细胞骨架发生重排，提高成骨细胞特异性基因的表达^[6]。电磁场对细胞也有同样的作用。EHNERT 等^[7]发现 16 Hz 和 26 Hz 的频脉冲电磁场能诱导脂肪干细胞优先骨向分化。有研究认为成骨细胞的分化程度可以通过改变静磁场的强度来调节，并且铁可能参与了这一过程^[8]。磁场也能促进成骨细胞的增殖和矿化成熟。YAN 等^[9]观察了 50 Hz、0.6–3.6 mT 的脉冲电磁场对成骨细胞的影响，发现这些强度的磁场均能促进细胞增殖，Ca²⁺ 释放和矿化结节形成，在 50 Hz、0.6 mT 时成骨效果最佳。磁场干预还能影响破骨细胞的数量^[10]。15 mT 的静磁场能够影响核因子 κ B 受体活化因子配体诱导的破骨细胞分化过程中转录调控因子 c-fos 和活化 T 细胞核因子 1 蛋白的基因表达，抑制 RANK/RANKL/OPG 信号通路，从而直接和间接地抑制破骨细胞形成^[11]。低频脉冲电磁场通过调控 Ca²⁺/Calcineurin/NFATc1 信号通路抑制核因子 κ B

受体活化因子配体诱导的破骨细胞分化^[12]。

2.1.3 磁场促进成骨的生物学机制 磁场促进成骨的生物学效应主要与 Wnt、MAPK 和 RANK 等信号通路有关，磁场可通过调节这些通路上成骨标志物的表达影响骨代谢。

Wnt 信号通路在骨代谢中起着重要的调节作用，其中 Wnt/ β -catenin 信号通路最经典。磁场能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路，提高骨细胞中的 Runt 相关转录因子 2、Wnt1 蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 和 β -catenin 蛋白等成骨相关蛋白的表达^[13]。有研究认为含磁性纳米粒子的材料在外磁场作用下能抑制 β -catenin 的降解，使得 β -catenin 在细胞核内积累，并与 T 细胞转录因子 / 淋巴增强因子等转录因子结合形成复合体激活 Wnt/ β -catenin 信号通路^[14-15]。RANK/RANKL/OPG 信号通路对破骨细胞的形成和分化有调节作用。骨保护素通过竞争性地与核因子 κ B 受体活化因子配体结合来阻断核因子 κ B 受体活化因子与其配体结合，从而抑制骨吸收。磁场通过影响核因子 κ B 受体活化因子、核因子 κ B 受体活化因子配体、骨保护素的表达来调节骨代谢。KIM 等^[11]发现 15 mT 的静磁场能下调破骨细胞特异性转录调控因子 c-fos 和活化 T 细胞核因子 1 蛋白的表达，抑制核因子 κ B 受体活化因子配体诱导的破骨细胞分化相关信号通路。75 Hz、1 mT 的脉冲电磁场同样能抑制核因子 κ B 受体活化因子配体诱导的破骨细胞分化和骨吸收^[16]。FATHI 等^[17]用电磁场和锌离子协同诱导成骨，激活了 Wnt/ β -catenin 和 ERK1/2 信号通路。不过 YANG 等^[18]认为电磁场可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路，上调 Wnt3a 蛋白、 β -catenin 蛋白的表达，但电磁场对核因子 κ B 受体活化因子配体和骨保护素的 mRNA 表达无明显影响。磁场还可激活 MAPK 信号通路，增强成骨细胞特异性基因表达^[6]。静磁场和磁性复合支架联合应用能提高成骨细胞 MAPK 信号通路中 ERK1/2、JNK 和 p38 的磷酸化水平^[19]。

除了以上 3 种信号通路，还有一些其他信号通路也参与了磁场介导的成骨作用，比如脉冲电磁场可以通过激活 NO/cGMP/PKG 信号途径^[11]、初级纤毛-PI3K/AKT 信号途径或 mTOR 信号途径促进骨形成^[20-21]。但磁场诱导成骨的生物学效应有多种说法，确切的作用机制仍需继续深入研究。

2.2 磁场和金属植入体或种植体 金属植入体或种植体主要以钛及钛合金材质为主，钛植入体是骨科和牙科的常用材料。KIM 等^[22]发现，将钕磁铁提供的磁场强度为 50 mT 的静磁场作用在钛种植体周围能促进新骨生长，磁场处理组种植体周围骨体积分数、骨小梁数量和骨小梁厚度均明显高于未处理对照组，而且磁场使细胞外基质相关基因、结缔组织生长因子及血小板衍生生长因子的表达水平提高。还有一些研究在种植体内部安装磁性装置，内部磁性植入体与外部磁场联合应用可以提供靶向的磁性微环境。BAMBINI 等^[2]将钕磁铁制成的覆盖螺丝置于种植体内部作为静磁场发生装置，静磁场作用 24、48、72 h 后观察到成骨细胞 MG63 增殖能力增强，成骨相关基因表达升高；然后将含有磁芯的钛种植体植入到兔胫骨中，观察到静磁场能够缩短骨结合的时间，加速种植体

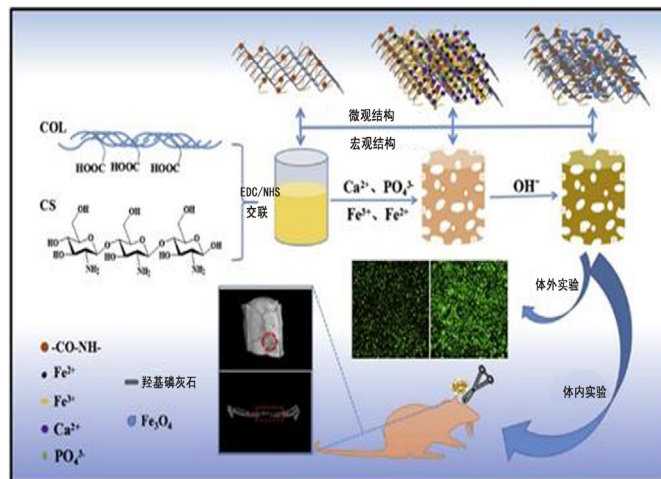
周围骨愈合^[23]。还有研究在种植手术后运用磁场治疗辅助促进种植体周围成骨。GUJJALAPUDI 等^[24]将 TSI 种植体植入到患者口内并在体外施加静磁场处理 30、60、90 d 后分别用共振频率分析仪测定种植体稳定系数，发现在不同时间点磁处理组种植体的初期稳定性均明显大于未处理组，磁场辅助治疗有利于新骨形成。骨组织细胞还能够感应到磁场诱导的机械应力并做出相应反应。正弦电磁场与铁磁多孔支架联合使用会加速成骨分化和细胞外基质矿化，其中碱性磷酸酶、骨钙素、I 型胶原、Runt 相关转录因子 2 和骨形态蛋白 2 表达水平升高，磁场对生长中的细胞产生机械应力，促进了细胞的成熟和分化^[25]。脉冲电磁场也常用于促进细胞的黏附、增殖，其中细胞增殖可长达 7 d，还能影响细胞形态，诱导细胞骨架重组和伪足形成，诱导细胞迁移。脉冲电磁场可通过多种生化途径提高碱性磷酸酶活性及成骨分化过程中相关基因和蛋白的表达。BLOISE 等^[26]将钛种植体置于脉冲电磁场中 (2 mT, 75 Hz, 1.3 ms, 10 min/d) 28 d 后观察到骨髓间充质干细胞内的 Ca^{2+} 浓度增加，脉冲电磁场激活了钙离子通道。在家兔骨缺损处植入含 NdFeB 磁体的种植体，同时施加脉冲电磁场刺激，观察到骨小梁厚度、数量及新生骨体积均优于单纯植入组^[27]。同样地，在植入体内部也可以放置能局部产生电磁场的微型装置。BARAK 等^[28]利用种植体愈合帽产生脉冲电磁场，将电磁种植体植入到兔胫骨 2 周后观察到骨小梁体积百分比增加了 56%，种植体-骨界面骨密度增加了 73%，种植体-骨接触面积增加了 48%。BARAK 等^[29]在前瞻性病例对照研究中证实了电磁装置有利于种植体周围骨愈合和保持种植体初期稳定性。

2.3 磁场和生物陶瓷支架 用于骨修复的生物陶瓷材料分为生物活性陶瓷和生物惰性陶瓷。磁场及磁性纳米粒子主要与生物活性陶瓷联合使用。磷酸钙骨水泥和羟基磷灰石是常用的骨修复材料，具有良好的骨传导性，但是缺乏骨诱导性，而磁场能够诱导成骨，生物活性陶瓷与磁场联合应用兼具了骨传导和骨诱导性能。OTTAN 等^[30]在兔胫骨缺损处植入羟基磷灰石材料，每隔 12 h 用 50 Hz 的脉冲电磁场处理 30 min，2 周和 4 周分别观察到联合治疗组新骨生成量大于单纯材料植入组，说明脉冲电磁场促进了新骨生成。FINI 等^[31]的研究也证实了相同的成骨效果，利用 75 Hz 的脉冲电磁场每天处理 6 h、连续 3 周观察到羟基磷灰石材料与周围骨之间紧密结合，骨矿化沉积率明显提高。组合磁场的成骨效果优于单一磁场。76.6 Hz、0.4 Gs 正弦电磁场和 0.2 Gs 静磁场叠加的组合磁场能促进双相磷酸钙陶瓷材料与自体骨之间骨整合，9 周后观察到骨形态发生蛋白 2 和转化生长因子 β 1 表达水平提高，有连续新生骨小梁长入人工骨孔隙内，与自体骨形成骨性结合^[32]。外部磁场也常与含有 Fe_3O_4 纳米粒子的磁性支架一起应用，两者同时使用的成骨效果好于单独应用磁场或单纯植入支架。磁性磷酸钙支架联合静磁场可提高骨髓干细胞中成骨相关基因表达水平，与不含 Fe_3O_4 的磷酸钙支架组相比碱性磷酸酶活性提高了 2 倍，骨矿物质含量提高了 1.5 倍，透

射电镜观察到细胞内存在纳米粒子聚集体，实验推测细胞活性的增强可能与磁场的物理效应及纳米粒子的细胞内化效应有关^[33]。还应关注的是在不施加外部磁场的情况下，仅含有磁性纳米粒子的材料也能促进成骨细胞的黏附、增殖和矿化^[34]。生物活性玻璃陶瓷在体液环境下表面会形成羟基磷灰石覆盖层，而添加了磁性纳米粒子的生物活性玻璃陶瓷与周围自体骨之间骨结合程度更好^[35]。有研究认为磁性材料促成骨的原因是每一个磁性纳米粒子都可以看做一个单一的磁场，微小的磁场会影响细胞膜上的离子通道并触发机械传导途径，促进细胞增殖和分化^[36]。还研究认为磁性纳米粒子会影响吸附在材料表面的蛋白质分子层，使得与钙离子、G蛋白偶联受体及与MAPK/ERK信号通路相关的蛋白质浓度增加，进而促进细胞增殖^[37]。除了添加超顺磁性Fe₃O₄纳米粒子，也有研究直接在材料中掺杂铁离子。铁离子不但与磁场有着直接联系，而且还是骨代谢必需的微量元素，铁的过量或缺乏都可影响骨骼的健康。成骨细胞在铁掺杂的β-磷酸钙骨水泥支架表面表现出更强的成骨能力^[38]，但材料的骨诱导性与铁离子的含量呈反比，高浓度的铁离子却不利于诱导成骨，因此材料中铁离子的浓度需要优化。外泌体在骨代谢调控中起重要作用，磁性材料中的磁信号还可以调节受体细胞对外泌体的摄取。有研究观察到磁性羟基磷灰石支架能够降低成骨细胞摄取破骨细胞来源的外泌体含量，提高成骨细胞骨形成^[39]。另外，具有示踪功能的稀土掺杂磁性成骨材料是目前研究的热点，对植入材料骨修复效果的长期追踪评价具有重要临床意义。Li等^[40]观察到掺杂上转换纳米粒子的磁性羟基磷灰石材料与内置磁铁的钛种植体联合应用，不但能有效协同促进钛种植体周围骨整合，而且在体内长期荧光跟踪和micro-CT跟踪方面有明显的优势。

2.4 磁场和高分子复合材料 将磁性纳米粒子添加到高分子材料中形成的磁性复合材料能够促进成骨。有研究发现，单独应用含Fe₃O₄的壳聚糖/胶原/羟基磷灰石支架能有效促进成骨细胞的黏附和增殖，在颅骨缺损处的成骨效果优于非磁性支架组^[41]，见图2。将含Fe₃O₄的壳聚糖/胶原/羟基磷灰石支架暴露于250 mT的静磁场环境中，发现外加磁场使磁性支架的成骨效果提高2倍，成骨细胞的增殖水平明显高于单独应用磁性支架组^[42]。因此，即使没有外部磁场的刺激，磁性纳米粒子提供的微小磁场也能促进细胞的黏附和增殖。还有研究将Fe₃O₄和Ag纳米粒子添加到聚乳酸-羟基乙酸共聚物中制备出载银磁性种植体涂层，具有促成骨和抗菌双重功能^[43]。以往有研究将磁性纳米粒子混合明胶灌注到多孔钛合金支架孔隙内制成磁性支架，但明胶在体内降解速度快，里面的磁性纳米颗粒也会很快随之脱落。聚多巴胺在体内降解速度十分缓慢，多孔钛支架表面聚多巴胺修饰的磁性涂层能有效提高骨髓间充质干细胞的黏附、增殖和成骨分化，体外培养14 d后碱性磷酸酶活性、骨钙素和Runt相关转录因子2的mRNA表达水平提高^[37]。电磁场也常用于促进骨损伤修复，15 Hz/1 mT的低频电磁场可以提高羟基磷灰石 / I

型胶原支架表面骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的能力，促进骨缺损处支架与周围骨之间骨整合^[44]。400 pulses/s的高频脉冲电磁场与含羟基磷灰石/胶原/聚乳酸涂层的钛种植体联合应用使骨折部位骨痂形成量增加，增加骨痂中胶原基质含量，加快骨痂塑形进程^[45]。时变磁场和正弦交变磁场也可用于促进成骨。时变电磁场能促进磁性聚己内酯支架表面人骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化^[46-47]。15 Hz/1 mT的正弦交变电磁场每天作用4 h，连续刺激1周可以提高羟基磷灰石/聚己内酯支架在骨缺损处的成骨效果，Wnt1蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白6和β-catenin蛋白表达水平升高^[48]。相比金属和陶瓷材料，高分子材料具有可以灵活设计组成和结构的优势。除了常见的固体支架，还有研究将Fe₃O₄纳米粒子和羟基磷灰石添加到热响应水凝胶中制成了可注射型磁性骨修复材料^[49]。也有研究将磁场与高分子形变材料联合应用，成骨能力的增强与磁驱动的机械应力传导通路有关。ZHUANG等^[50]将氧化铁纳米粒子掺入矿化胶原中制备出结构可控的磁响应矿化胶原涂层，这种涂层具有与水凝胶相同的弹性膨胀性能，对细胞成骨分化有重要调控作用。在静磁场作用下，磁响应涂层膨胀变形对细胞产生机械压力，成骨相关基因表达水平提高。ZE等^[51]将Fe₃O₄和NdFeB两种类型的磁性粒子添加到非晶态形状记忆聚合物基体中，制备出一种磁驱动形状记忆高分子复合材料，具有可远程磁场驱动、重构变形和形状记忆等多种功能，可作为智能骨修复材料。



图注：COL为胶原，CS为壳聚糖
图2 磁性骨修复材料的制备和实验流程^[42]

3 讨论 Discussion

磁场作为一种辅助性物理治疗手段能够提高生物材料的骨应答，见表1。磁场或磁性纳米粒子对骨细胞的黏附、增殖、分化和矿化有显著影响。磁场对细胞行为的影响主要与机械传导途径被激活后转化为Wnt、MAPK或RANK等生化途径有关，但磁场诱导成骨的生物学效应有多种说法，确切的作用机制仍需继续深入研究。磁场还可以诱导生长因子、激素、多肽等迁移到植入体附近，促进植入体周围新骨形成^[52]。磁性骨修复材料的生物安全性也是大家关注的一个问题，一般

表 1 | 磁场在骨组织工程生物材料中的应用

生物材料	选用磁场	干预措施	骨应答效果	参考文献
金属植入体				
钛种植体	静磁场	钕铁磁铁覆盖螺丝作 用 24, 48, 72 h	促进成骨细胞增殖和 分化	
钛种植体	脉冲电磁 场	2 mT, 75 Hz, 1.3 ms, 10 min/d, 7/28 d	调节钙离子通道, 提 高成骨基因表达	[26]
铁磁纤维 支架	正弦电磁 场	0.3-1.1 T, 0.2 Hz, 5 h/d, 14 d	促进成骨分化和细胞 外基质矿化	[25]
生物陶瓷支架				
羟基磷灰石 植入体	脉冲电磁 场	75 Hz, 6 h/d, 3 周	促进骨整合, 增加骨- 种植体接触率	[31]
羟基磷灰石/ 双相磷酸钙 生物支架	组合磁场	正弦电磁场 (0.4 Gs, 76.6 Hz)+ 静磁场 (0.2 Gs), 9 周	促进人工骨与自体骨 整合, 促进骨桥形成	[33]
高分子复合材 料				
种植体表面 载银磁性聚 乳酸-羟基 乙酸涂层	静磁场	110, 180, 250 mT; 30 d	促进成骨细胞的增殖 和分化	[43]
羟基磷灰石/ 胶原/聚乳 酸涂层	脉冲电磁 场	400 pulses/s, 10 min/d, 2 周	提高骨体积分数及碱 性磷酸酶和骨钙素的 表达	[46]
聚己内酯/ 羟基磷灰石 支架	正弦电磁 场	15 Hz, 1 mT, 4 h/d, 1 周	诱导骨髓间充质干细 胞成骨分化	[49]

含有磁性纳米粒子的涂层或支架对人体不产生毒副作用, 所用的磁性纳米粒子含量也远少于磁靶向给药所用量, 在 MRI 检测时不会对人体产生不良影响。磁性材料在外磁场作用下发挥功能, 提供磁场的装置可以选择可拆卸的装置, 比如在种植体内部放置磁芯, 不需要时可以取出, 但不同类型、不同强度磁场对各种骨细胞有不同的影响, 最佳参数范围还没有统一的标准, 在临床应用时应注意磁场参数的选择。另外, 磁场对人体远期影响的研究也比较少, 还应注意预防潜在危害, 加强对磁场安全性的观测。磁场和热门、前沿生物材料组合应用的研究有很多, 目前有研究将磁性纳米粒子与形状记忆材料联合在一起用于骨组织修复, 形状记忆合金、形状记忆高分子聚合物等材料具有高弹性、体积膨胀、形状记忆的特点, 它们作为修复材料植入后体积膨胀, 会对周围骨组织产生机械压力, 持续的骨挤压有利于骨重塑, 提高骨密度, 而且柔和的弹性压力类似于发育期的生理张力, 能够激发骨组织的再生能力。同时, 磁性形状记忆修复材料在外磁场的作用下能够诱导成骨, 两者联合使用能更大程度地提高骨再生, 尤其适用于骨密度低、骨质差的部位缺损修复及骨质疏松患者的修复治疗。另外, 将磁性纳米粒子和上转换纳米粒子应用于口腔种植体表面改性的研究也很少, 稀土掺杂的磁性涂层表面既可以提高种植体骨结合又具有荧光诊断作用, 通过定期追踪观察可以及时预防和即时处理因种植体周围炎引起的骨吸收和创伤性骨吸收等问题。因此, 未来可尝试拓展磁性修复材料的应用范围, 从预防、诊断、治疗多角度研究将其用于骨损伤修复。

作者贡献: 文献资料收集、分析总结和最终成文由李若珍完成, 温宁教授和田亚平教授共同参与审核, 全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(51972339)”的资助。

所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- MOHAJERANI H, TABELIE F, VOSSOUGH F, et al. Effect of pulsed electromagnetic field on mandibular fracture healing: A randomized control trial(RCT). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019;120(5): 390-396.
- BAMBINI F, SANTARELLI A, PUTIGNANO A, et al. Use of supercharged cover screw as static magnetic field generator for bone healing, 1st part: in vitro enhancement of osteoblast-like cell differentiation. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(1):215-220.
- ZHENG L, ZHANG L, CHEN L, et al. Static magnetic field regulates proliferation, migration, differentiation, and YAP/TAZ activation of human dental pulp stem cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(10):2029-2040.
- PAUN IA, CALIN BS, MUSTACIOSU CC, et al. 3D Superparamagnetic Scaffolds for Bone Mineralization under Static Magnetic Field Stimulation. *Materials (Basel).* 2019;12(17):2834.
- DU L, FAN H, MIAO H, et al. Extremely low frequency magnetic fields inhibit adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics.* 2014;35(7):519-530.
- KIM EC, PARK J, KWON IK, et al. Static magnetic fields promote osteoblastic/cementoblastic differentiation in osteoblasts, cementoblasts, and periodontal ligament cells. *J Periodontol Implant Sci.* 2017;47(5):273-291.
- EHNERT S, VAN GRIENSVEN M, UNGER M, et al. Co-Culture with Human Osteoblasts and Exposure to Extremely Low Frequency Pulsed Electromagnetic Fields Improve Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4):994.
- YANG J, ZHANG J, DING C, et al. Regulation of Osteoblast Differentiation and Iron Content in MC3T3-E1 Cells by Static Magnetic Field with Different Intensities. *Biol Trace Elem Res.* 2018;184(1):214-225.
- YAN JL, ZHOU J, MA HP, et al. Pulsed electromagnetic fields promote osteoblast mineralization and maturation needing the existence of primary cilia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;404:132-140.
- VERONESI F, FINI M, SARTORI M, PARRILLI A, MARTINI L, TSCHON M. Pulsed electromagnetic fields and platelet rich plasma alone and combined for the treatment of wear-mediated periprosthetic osteolysis: An in vivo study. *Acta Biomater.* 2018;77:106-115.
- KIM EC, PARK J, NOH G, et al. Effects of moderate intensity static magnetic fields on osteoclastic differentiation in mouse bone marrow cells. *Bioelectromagnetics.* 2018;39(5):394-404.
- WU S, YU Q, LAI A, TIAN J. Pulsed electromagnetic field induces Ca²⁺-dependent osteoblastogenesis in C3H10T1/2 mesenchymal cells through the Wnt-Ca²⁺/Wnt-β-catenin signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(2):715-721.
- JING D, ZHAI M, TONG S, et al. Pulsed electromagnetic fields promote osteogenesis and osseointegration of porous titanium implants in bone defect repair through a Wnt/β-catenin signaling-associated mechanism. *Sci Rep.* 2016;6:32045.
- ZHANG Y, LI W, LIU C, et al. Electromagnetic field treatment increases purinergic receptor P2X7 expression and activates its downstream Akt/GSK3β/β-catenin axis in mesenchymal stem cells under osteogenic induction. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):407.

- [15] ROTHERHAM M, HENSTOCK JR, QUTACHI O, et al. Remote regulation of magnetic particle targeted Wnt signaling for bone tissue engineering. *Nanomedicine*. 2018;14(1):173-184.
- [16] PI Y, LIANG H, YU Q, et al. Low frequency pulsed electromagnetic field inhibits RANKL induced osteoclastic differentiation in RAW264.7 cells by scavenging reactive oxygen species. *Mol Med Rep*. 2019;19(5):4129-4136.
- [17] FATHI E, FARAHZADI R. Enhancement of osteogenic differentiation of rat adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by zinc sulphate under electromagnetic field via the PKA, ERK1/2 and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173877.
- [18] YANG X, HE H, GAO Q, et al. Pulsed electromagnetic field improves subchondral bone microstructure in knee osteoarthritis rats through a Wnt/ β -catenin signaling-associated mechanism. *Bioelectromagnetics*. 2018;39(2):89-97.
- [19] YUN HM, AHN SJ, PARK KR, et al. Magnetic nanocomposite scaffolds combined with static magnetic field in the stimulation of osteoblastic differentiation and bone formation. *Biomaterials*. 2016;85:88-98.
- [20] REN Q, ZHOU J, WANG MG, et al. Pulsed Electromagnetic fields stimulating osteogenic differentiation and maturation involves primary cilia-P13K/AKT pathway. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(2):245-251.
- [21] MIYAMOTO H, SAWAJI Y, IWAKI T, et al. Intermittent pulsed electromagnetic field stimulation activates the mTOR pathway and stimulates the proliferation of osteoblast-like cells. *Bioelectromagnetics*. 2019;40(6):412-421.
- [22] KIM EC, LEESUNGBOK R, LEE SW, et al. Effects of static magnetic fields on bone regeneration of implants in the rabbit: micro-CT, histologic, microarray, and real-time PCR analyses. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(4):396-405.
- [23] BAMBINI F, SANTARELLI A, PUTIGNANO A, et al. Use of supercharged cover screw as static magnetic field generator for bone healing, 2nd part: in vivo enhancement of bone regeneration in rabbits. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2):481-485.
- [24] GUJJALAPUDI M, ANAM C, MAMIDI P, et al. Effect of magnetic field on bone healing around endosseous implants- An in-vivo study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):ZF01-ZF04.
- [25] KATARIVAS LEVY G, BIRCH MA, BROOKS RA, et al. Stimulation of human osteoblast differentiation in magneto-mechanically actuated ferromagnetic fiber networks. *J Clin Med*. 2019;8(10):1522.
- [26] BLOISE N, PETECCHIA L, CECCARELLI G, et al. The effect of pulsed electromagnetic field exposure on osteoinduction of human mesenchymal stem cells cultured on nano-TiO₂ surfaces. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199046.
- [27] BAO Z, FAN M, MA L, et al. The effects of pulsed electromagnetic fields combined with a static magnetic intramedullary implant on the repair of bone defects: A preliminary study. *Electromagn Biol Med*. 2019;38(3):210-217.
- [28] BARAK S, NEUMAN M, IEZZI G, et al. A new device for improving dental implants anchorage: a histological and micro-computed tomography study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(8):935-942.
- [29] BARAK S, MATALON S, DOLKART O, et al. Miniaturized electromagnetic device abutment improves stability of the dental implants. *J Craniofac Surg*. 2019;30(4):1055-1057.
- [30] OTTANI V, RASPANTI M, MARTINI D, et al. Electromagnetic stimulation on the bone growth using backscattered electron imaging. *Micron*. 2002;33(2):121-125.
- [31] FINI M, GIAVARESI G, GIARDINO R, et al. Histomorphometric and mechanical analysis of the hydroxyapatite-bone interface after electromagnetic stimulation: an experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(1):123-128.
- [32] ZHUO X, LI C, LI B, et al. Effects of combined magnetic fields treatment and nano-hydroxyapatite coating on porous biphasic calcium phosphate bone graft in rabbit spinal fusion model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(11):E625-E633.
- [33] XIA Y, CHEN H, ZHAO Y, et al. Novel magnetic calcium phosphate-stem cell construct with magnetic field enhances osteogenic differentiation and bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;98:30-41.
- [34] SINGH RK, PATEL KD, LEE JH, et al. Potential of magnetic nanofiber scaffolds with mechanical and biological properties applicable for bone regeneration. *PLoS One*. 2014;9(4):e91584.
- [35] SHANKHWAR N, SRINIVASAN A. Evaluation of sol-gel based magnetic 45S5 bioglass and bioglass-ceramics containing iron oxide. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016;62:190-196.
- [36] ADAMS CF, PICKARD MR, CHARI DM. Magnetic nanoparticle mediated transfection of neural stem cell suspension cultures is enhanced by applied oscillating magnetic fields. *Nanomedicine*. 2013;9(6):737-741.
- [37] HUANG Z, WU Z, MA B, et al. Enhanced in vitro biocompatibility and osteogenesis of titanium substrates immobilized with dopamine-assisted superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles for hBMSCs. *R Soc Open Sci*. 2018;5(8):172033.
- [38] USKOKOVIĆ V, GRAZIANI V, WU VM, et al. Gold is for the mistress, silver for the maid: Enhanced mechanical properties, osteoinduction and antibacterial activity due to iron doping of tricalcium phosphate bone cements. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;94:798-810.
- [39] ZHU Y, LI Z, ZHANG Y, et al. The essential role of osteoclast-derived exosomes in magnetic nanoparticle-infiltrated hydroxyapatite scaffold modulated osteoblast proliferation in an osteoporosis model. *Nanoscale*. 2020;12(16):8720-8726.
- [40] LI X, ZOU Q, MAN Y, et al. Synergistic effects of novel superparamagnetic/upconversion HA material and Ti/magnet implant on biological performance and long-term in vivo tracking. *Small*. 2019;15(31):e1901617.
- [41] ZHAO Y, FAN T, CHEN J, et al. Magnetic bioinspired micro/nanostructured composite scaffold for bone regeneration. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:70-79.
- [42] PAUN IA, POPESCU RC, CALIN BS, et al. 3D Biomimetic Magnetic Structures for Static Magnetic Field Stimulation of Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):495.
- [43] YANG Y, REN S, ZHANG X, et al. Safety and efficacy of PLGA(Ag-Fe₃O₄)-coated dental implants in inhibiting bacteria adherence and osteogenic inducement under a magnetic field. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:3751-3762.
- [44] WANG H, TANG X, LI W, et al. Enhanced osteogenesis of bone marrow stem cells cultured on hydroxyapatite/collagen I scaffold in the presence of low-frequency magnetic field. *J Mater Sci Mater Med*. 2019;30(8):89.
- [45] OLTEAN-DAN D, DOGARU GB, TOMOAI-COTISEL M, et al. Enhancement of bone consolidation using high-frequency pulsed electromagnetic short-waves and titanium implants coated with biomimetic composite embedded into PLA matrix: in vivo evaluation. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5799-5816.
- [46] D'AMORA U, RUSSO T, GLORIA A, et al. 3D additive-manufactured nanocomposite magnetic scaffolds: Effect of the application mode of a time-dependent magnetic field on hMSCs behavior. *Bioact Mater*. 2017;2(3):138-145.
- [47] RUSSO T, PELUSO V, GLORIA A, et al. Combination Design of Time-Dependent Magnetic Field and Magnetic Nanocomposites to Guide Cell Behavior. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(3):577.
- [48] CHEN J, TU C, TANG X, et al. The combinatory effect of sinusoidal electromagnetic field and VEGF promotes osteogenesis and angiogenesis of mesenchymal stem cell-laden PCL/HA implants in a rat subcritical cranial defect. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):379.
- [49] HUANG WS, CHU IM. Injectable polypeptide hydrogel/inorganic nanoparticle composites for bone tissue engineering. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210285.
- [50] ZHUANG J, LIN S, DONG L, et al. Magnetically actuated mechanical stimuli on Fe₃O₄/mineralized collagen coatings to enhance osteogenic differentiation of the MC3T3-E1 cells. *Acta Biomater*. 2018;71:49-60.
- [51] ZE Q, KUANG X, WU S, et al. Magnetic Shape Memory Polymers with Integrated Multifunctional Shape Manipulation. *Adv Mater*. 2020;32(4):e1906657.
- [52] BOCK N, RIMINUCCI A, DIONIGI C, et al. A novel route in bone tissue engineering: magnetic biomimetic scaffolds. *Acta Biomater*. 2010;6(3):786-796.

(责任编辑: GW, ZN, TXJ)